

## Возможности влияния современной фармакотерапии на исход заболевания при хронической обструктивной болезни легких

ГОУ ВПО "Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова", Москва

A.N.Tsoy, N.B.Lazareva

## Modern pharmacotherapy: opportunities to effect outcomes of chronic obstructive pulmonary disease

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одну из лидирующих позиций среди причин смерти во всем мире [1]. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,75 миллиона человек, более того, наблюдается стойкая тенденция к росту летальности [2]. Терапия ХОБЛ сфокусирована на минимизации факторов риска, уменьшении симптомов и предотвращении развития обострений заболевания. Разумеется, наряду с этим одной из приоритетных целей фармакотерапии является снижение смертности больных. Однако, по результатам клинических исследований, на сегодняшний день никакие терапевтические мероприятия не оказывают достоверного влияния на продолжительность жизни больных ХОБЛ, за исключением отказа от курения на ранних стадиях заболевания [3], а также длительной кислородотерапии при тяжелом течении заболевания [4] и хирургической резекции части легочной ткани у определенной категории пациентов [5]. Кроме того, ни одна из фармакологических групп не способна предотвратить прогрессирующее снижение функции легких у больных ХОБЛ (уровень доказательности А). Однако этот факт не исключает возможности влияния на выживаемость больных с помощью новых лекарственных средств, сочетания уже известных препаратов, а также оптимизации режимов их дозирования [6].

Улучшение качества жизни (КЖ), уменьшение количества обострений и госпитализаций на сегодняшний день рассматриваются в качестве наиболее важных параметров для оценки фармакотерапии при проведении клинических исследований у больных ХОБЛ. Это положение нашло отражение в рекомендациях по фармакотерапии ХОБЛ, которые перечислены в международном руководстве по диагностике и лечению этого заболевания — *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease* (GOLD, 2006 г.) [6].

При этом ключевым критерием эффективности терапии с позиции как пациента, так и системы здравоохранения является предотвращение развития обострений, которое резко снижает КЖ больных ХОБЛ и приводит к значительному увеличению затрат со стороны системы здравоохранения. С другой стороны, снижение числа обострений косвенно означает уменьшение риска летального исхода, так

как любое обострение ХОБЛ, требующее госпитализации, на 36–43 % повышает риск смерти больного в течение года после выписки из стационара [7, 8].

### Терапия ингаляционными бронхолитиками

Многие годы антихолинергические препараты короткого действия используются как базисная симптоматическая терапия ХОБЛ. Но они не способны влиять на частоту и тяжесть обострений ХОБЛ. Более обнадеживающие результаты в отношении улучшения функции легких и уменьшения количества обострений были получены при применении М-холиноблокаторов длительного действия [9].

Увеличение частоты применения  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (ДДБА) в качестве симптоматической терапии при ХОБЛ способствовало проведению крупных исследований по изучению их влияния на обострения заболевания. Так, в ряде клинических исследований было подтверждено, что ДДБА (сальметерол и формотерол) способствуют сокращению количества обострений ХОБЛ (относительный риск (ОР) — 0,87; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,82–0,93) [10]. В исследовании *D.Mahler et al.*, включавшем 411 пациентов, сальметерол оказался достоверно эффективнее плацебо и ипратропиума бромид в отношении улучшения функции легких, что сопровождалось снижением суточной потребности в бронходилататорах короткого действия на протяжении 12 недель. Сальметерол, в сравнении с плацебо и ипратропиумом, способствовал увеличению периода до наступления 1-го обострения ХОБЛ [11]. Сходные результаты получили *R.Dahl et al.* при изучении сравнительной эффективности формотерола и ипратропиума в предотвращении обострений ХОБЛ [12]. В последние годы ДДБА чаще используются в составе комбинированной терапии с ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС).

### Значение иГКС в терапии ХОБЛ

Роль иГКС в терапии ХОБЛ до сих пор остается противоречивой. Четыре крупных клинических исследования продемонстрировали отсутствие влияния длительной монотерапии иГКС на уровень снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду

Таблица 1

## Долгосрочные эффекты использования иГКС при ХОБЛ

Исследование	Количество пациентов / продолжительность исследования, месяцев	Влияние на снижение ОФВ <sub>1</sub> в сравнении с плацебо	Влияние на исходы заболевания
EUROSCOP [16]	1 277, легкое течение ХОБЛ / 36	Отсутствие изменений ОФВ <sub>1</sub> , 400 мкг будесонида	Не оценивалось
Copenhagen City Lung Study [17]	290, легкое и среднетяжелое течение ХОБЛ / 30	Отсутствие изменений ОФВ <sub>1</sub> , 800 мкг будесонида	Отсутствие влияния на количество обострений
ISOLDE [18]	750, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 36	Отсутствие изменений ОФВ <sub>1</sub> , 1 000 мкг фликсотид	Уменьшение количества обострений
Health Lung Study-2 [19]	1 116, легкое и среднетяжелое течение ХОБЛ / 40	Отсутствие изменений ОФВ <sub>1</sub> , 1 200 мкг триамцинолона	Уменьшение бронхиальной гиперреактивности, уменьшение выраженности симптомов, снижение плотности костной ткани

(ОФВ<sub>1</sub>) (табл. 1). Но, с другой стороны, исследование ISOLDE показало положительное влияние длительной терапии иГКС в отношении количества обострений ХОБЛ [13]. *A.Alsaeedi et al.* при проведении метаанализа клинических исследований подтвердили эффективность иГКС при ХОБЛ, продемонстрировали положительное влияние иГКС в отношении уменьшения количества обострений заболевания [14]. *D.Sin et al.* отметили улучшение выживаемости у пожилых больных ХОБЛ тяжелого течения при применении иГКС [15].

Большинство рандомизированных клинических исследований ХОБЛ, проведенных за последние 10 лет, свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов и числа обострений заболевания, улучшении КЖ больных при длительном использовании иГКС [19–22]. Популяционные исследования ретроспективного характера, использовавшие в качестве источника информации электронные базы данных по заболеваемости ХОБЛ в Канаде и Великобритании, показали, что назначение иГКС снижает риск госпитализации и улучшает выживаемость больных [23].

Исследование *D.Mahler et al.*, сравнивавшее эффективность терапии флутиказоном / салметеролом, флутиказоном или салметеролом и плацебо у больных ХОБЛ, продемонстрировало улучшение показателей легочной функции у пациентов, получавших флутиказон как в комбинации с салметеролом, так и в виде монотерапии, независимо от обратимости ОФВ<sub>1</sub> на момент рандомизации [24]. Сходные результаты были получены *N.Hanania et al.*, которые изучали эффективность длительной терапии ХОБЛ флутиказоном в дозе 250 мкг в сутки [22].

*G.Gartlehner et al.* в 2006 г. опубликовали данные метаанализа (4 370 пациентов), посвященного оценке эффективности иГКС в отношении симптомов ХОБЛ, количества обострений и исхода заболевания [25]. Оценка летальности от любых причин не показала преимуществ использования иГКС по сравнению с плацебо у больных ХОБЛ (ОР = 0,81; 95%-ный ДИ – 0,60–1,08).

Дополнительный анализ данных исследования ISOLDE, в котором участвовал 751 пациент с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения, выявил тенденцию к увеличению выживаемости больных, получавших флутиказон в сравнении с плацебо [18]. Полученные данные позволили запланировать и провести ряд клинических исследований, посвященных оцен-

ке возможного влияния комбинированной терапии (иГКС + бронхолитики длительного действия) на снижение летальности при ХОБЛ.

## Комбинированная терапия (иГКС / ДДБА)

Комбинированное применение иГКС и ДДБА при ХОБЛ обосновано патогенетическим влиянием на выраженность бронхообструкции, мукоцилиарной дисфункции, воспалительного процесса в бронхах и структурных изменений легочной ткани (табл. 2).

Способность иГКС предотвращать развитие толерантности  $\beta_2$ -адренорецепторов и увеличивать скорость синтеза данного класса рецепторов явилось основанием для тщательного изучения и внедрения в клиническую практику этой фармакологической комбинации для пациентов с ХОБЛ. В большинстве исследований, подтвердивших эффективность в сочетании с адекватным профилем безопасности, суточная доза флутиказона не превышала 1 000 мкг. Эффективность использования комбинированной терапии довольно быстро была подтверждена целым рядом клинических исследований (табл. 3).

Таким образом, большинство клинических исследований, посвященных изучению эффективности комбинированной терапии иГКС / ДДБА, свидетельствуют о ее положительном влиянии на предотвращение обострений у больных ХОБЛ тяжелого течения.

Метаанализ *L.Nannini et al.* (2007 г.), посвященный изучению эффективности длительной комбинированной терапии по сравнению с ДДБА, свидетельствует о достоверном превосходстве комбинированных препаратов над монотерапией ДДБА в отношении предотвращения обострений ХОБЛ, улучшения КЖ и сохранения функции легких при ХОБЛ [35].

На основании гипотезы о возможном влиянии иГКС на выживаемость при ХОБЛ было спланировано и проведено первое крупное рандомизированное

Таблица 2

## Влияние комбинированной терапии иГКС / ДДБА на патофизиологию ХОБЛ [26]

Снижение тонуса гладкой мускулатуры бронхов
Уменьшение количества нейтрофилов, макрофагов, CD8+ Т-клеток
Уменьшение уровня маркеров воспаления (IL-8, TNF- $\alpha$ )
Уменьшение легочного фиброза
Улучшение мукоцилиарного транспорта

Таблица 3

## Долгосрочные эффекты использования комбинированной терапии (иГКС / ДДБА) при ХОБЛ

Исследование	Количество пациентов / продолжительность исследования, недель	Влияние на исход заболевания
D.Mahler et al. [18]	691, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 24	Уменьшение выраженности одышки, улучшение КЖ
P.Calverly et al. (TRISTAN) [20]	1 465, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 54	Улучшение КЖ, уменьшение количества обострений на 25 % в течение года
R.Dal Negro et al. [27]	180, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 52	Уменьшение количества обострений
P.Kardos et al. [28]	994, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 48	Уменьшение количества обострений, улучшение КЖ, в сравнении с монотерапией сальметеролом
S.Aaron et al. [29]	449, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ, 54	Уменьшение количества госпитализаций, улучшение легочной функции при использовании комбинации с тиотропиума бромидом (18 мкг в сутки)
P.Calverly et al. [30] (TORCH)	6 112, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 162	Уменьшение количества обострений, госпитализаций, улучшение КЖ, легочной функции в сравнении с монотерапией сальметеролом, флутиказоном или плацебо
J.Wedzicha et al. [31] (INSPIRE)	1 323, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 108	Улучшение КЖ, снижение летальности в сравнении с монотерапией тиотропиума бромидом ( $p = 0,032$ )
P.Calverly, H.Olsson [32]; P.Jones, E.Stahl [33]; P.Calverly, S.Peterson [34]	1 022, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 52	Достоверное улучшение КЖ, снижение развития тяжелых обострений ХОБЛ в течение года на 24 % при комбинированной терапии, 11,6 % – при терапии будесонидом, 3 % – при использовании формотерола (в сравнении с плацебо)

Примечание: КЖ – качество жизни.

мультицентровое исследование TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*), посвященное изучению влияния комбинированной терапии (иГКС + ДДБА) на уровень летальности у больных ХОБЛ. В нем участвовали 6 184 пациентов с ХОБЛ; исследование носило проспективный характер, по дизайну являлось двойным слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым [30]. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 4 группы в соответствии с проводимой терапией: 1) комбинированная терапия сальметеролом и флутиказона пропионатом в дозе 50 мкг / 500 мкг 2 раза в сутки; 2) флутиказона пропионат в дозе 500 мкг 2 раза в сутки; 3) сальметерол в дозе 50 мкг 2 раза в сутки; 4) плацебо на протяжении 3 лет (табл. 4). Основной конечной точкой при оценке результатов исследования являлась оценка смертности вследствие любых причин в течение всего периода наблюдения. В качестве вторичных конечных точек выступали частота обострений ХОБЛ и качество жизни больных согласно опроснику *St. George's Respiratory Questionnaire* [36].

За время исследования было зафиксировано 875 случаев летального исхода. Уровень летальности составил 12,6 % в группе комбинированной терапии,

15,2 % в группе плацебо, 13,5 % в группе сальметерола и 16 % среди пациентов, получавших флутиказон. Абсолютное снижение риска смерти у больных, получавших комбинированную терапию, составило 2,6 % по сравнению с плацебо, показатель отношения шансов составил 0,825 (95%-ный ДИ – 0,681–1,002;  $p = 0,052$ ), что соответствует снижению риска смерти в любой точке времени на протяжении 3 лет на 17,5 % (95%-ный ДИ – –0,2–31,9). Сох-анализ позволил выявить снижение риска летального исхода при проведении комбинированной терапии (ОР – 0,811; 95%-ный ДИ – 0,670–0,982;  $p = 0,04$ ). Риск смерти у пациентов, получавших сальметерол или флутиказон в виде монотерапии, не отличался от такового при использовании плацебо. Риск развития летального исхода у больных в группе комбинированной терапии был ниже, чем при лечении флутиказоном (ОР – 0,774; 95%-ный ДИ – 0,641–0,934;  $p = 0,007$ ). Среди причин летального исхода лидировали легочные (35 %), сердечно-сосудистые (27 %) и онкологические заболевания (21 %).

Особый интерес при проведении клинических исследований, посвященных оценке выживаемости пациентов, представляет определение показателя NNT

Таблица 4

## Демографическая характеристика популяции пациентов, участвовавших в исследовании TORCH

Параметр	Плацебо (n = 1 524)	Сальметерол (n = 1 521)	Флутиказон (n = 1 534)	Комбинированная терапия (n = 1 533)
Возраст, лет	65,0 ± 8,2	65,1 ± 8,2	65,0 ± 8,4	65,0 ± 8,3
Пол, муж. (%)	1163 (76)	1160 (76)	1157 (75)	1151 (75)
Индекс массы тела	25,4 ± 5,2	25,4 ± 5,2	25,4 ± 5,1	25,4 ± 5,3
Анамнез курения, пачек / лет	48,6 ± 26,9	49,3 ± 27,7	49,2 ± 28,6	47,0 ± 26,5
Функция легких: ОФВ <sub>1</sub> , %долж.	44,1 ± 12,3	43,6 ± 12,6	44,1 ± 12,3	44,3 ± 12,3
Обратимость, %	3,7 ± 3,7	3,7 ± 3,9	3,7 ± 3,7	3,6 ± 3,6
Предшествующая терапия, n (%)				
иГКС	338 (22)	273 (18)	306 (20)	292 (19)
ДДБА	118 (8)	137 (9)	130 (8)	137 (9)
иГКС + ДДБА	449 (29)	413 (27)	414 (27)	435 (28)

(*number needed to treat*), отражающего количество больных, которых необходимо лечить исследуемым препаратом для предотвращения 1 случая летального исхода. По результатам TORCH, значение показателя NNT составило 26, что вполне сопоставимо с результатами крупных исследований по изучению ингибиторов АПФ и  $\beta$ -блокаторов в отношении выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью (рисунок).

Согласно TORCH ежегодная частота обострений ХОБЛ составила 0,85 (95%-ный ДИ – 0,80–0,90) в группе комбинированной терапии и 1,13 (95%-ный ДИ – 1,07–1,20) в группе плацебо, таким образом, значение величины обострений равнялось 0,75 (95%-ный ДИ – 0,69–0,81;  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о 25%-ном снижении риска развития обострений ХОБЛ в течение года (табл. 5).

Количество госпитализаций в год у больных, получавших комбинированную терапию, было на 17 % ниже по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,03$ ), что свидетельствует о необходимости применять комбинированную терапию у 32 больных ХОБЛ для предотвращения 1 госпитализации в течение 1 года. Показатели легочной функции, качества жизни пациентов (на основании *St. George's Respiratory Questionnaire*) также оказались наилучшими в группе, получавшей комбинированную терапию, по сравнению с плацебо, монотерапией ДДБА или иГКС. Так, у данных пациентов средний прирост ОФВ<sub>1</sub> в течение исследования составил 0,029 л, в отличие от больных, принимавших плацебо, ДДБА или иГКС или плацебо, когда отмечалось падение ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,001$ ). Аналогичная закономерность была выявлена и для показателя КЖ пациентов.

Принимая во внимание данные рандомизированных клинических и популяционных обсервационных исследований, можно предположить, что иГКС в сочетании с ДДБА могут оказывать влияние на выживаемость больных ХОБЛ. Несмотря на то, что исследование TORCH является крупнейшим по количеству больных ХОБЛ, в сравнении с другими работами, посвященными изучению выживаемости

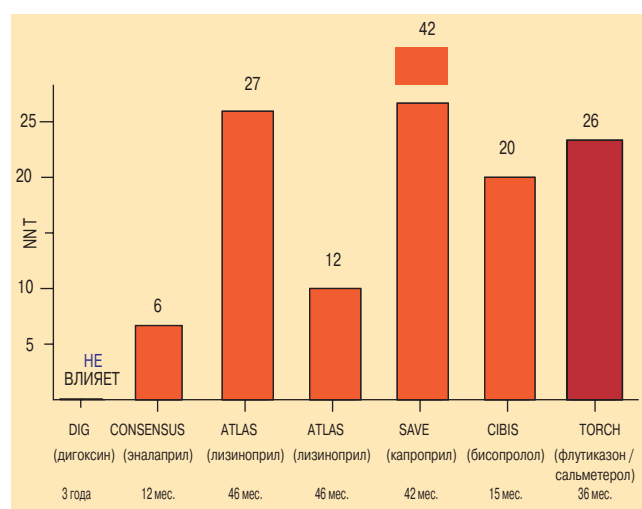


Рисунок. Сравнительный анализ показателя NNT по результатам крупных клинических исследований

Таблица 5  
Анализ летальных исходов и риска развития обострений ХОБЛ в исследовании TORCH (комбинированная терапия по сравнению с плацебо)

Ежегодная частота обострений	ОР (95%-ный ДИ)	p
Летальные исходы от любых причин	0,825 (0,681–1,002)	0,052
Обострения средней тяжести	0,75 (0,69–0,81)	< 0,001
Тяжелые обострения, требующие назначения системных ГКС	0,57 (0,51–0,64)	< 0,001
Тяжелые обострения, требующие госпитализации	0,83 (0,71–0,98)	0,03

(например, при сердечно-сосудистых заболеваниях [37]), его размеры кажутся весьма умеренными. В связи с этим для получения статистически достоверных результатов необходимы дополнительные рандомизированные клинические исследования с большим количеством участников и более длительным периодом наблюдения. Несмотря на то, что у различных пациентов степень терапевтического ответа может варьировать, включение иГКС в терапию ХОБЛ способствует сокращению числа обострений. Результаты исследования TORCH, свидетельствующие о достоверном снижении количества обострений, явились основанием для регистрации нового показания для применения сальметерола / флутиказона пропionato (50 / 500 мкг) при среднетяжелом течении ХОБЛ в странах Европы.

В заключение необходимо отметить, что терапия ингаляционными бронхолитиками остается базисной для больных ХОБЛ. Наиболее обнадеживающие результаты в отношении сохранения легочной функции, частоты и тяжести обострений получены при использовании М-холиноблокатора длительного действия тиотропиума. Учитывая многокомпонентный характер заболевания и растущий объем клинических исследований, посвященных проблеме терапии ХОБЛ, можно говорить об эффективности длительного применения фиксированных комбинаций иГКС и ДДБА, наряду с отказом от курения и участием в реабилитационных мероприятиях. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальном положительном влиянии использования комбинации иГКС и ДДБА при ХОБЛ тяжелого и среднетяжелого течения (ОФВ<sub>1</sub> < 60 %), принимая во внимание достоверные преимущества этих препаратов в снижении количества обострений, улучшении КЖ, сохранении легочной функции и повышении толерантности к физической нагрузке.

## Литература

1. Wouters E.F. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respir. Med* 2003; 97 (suppl. C): S3–S14.
2. Calverley P.M., Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2003; 362: 1053–1061.
3. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
4. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale



- complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681–686.
5. Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B. *et al.* Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 188–207.
6. Rabe K.F., Hurd S.A. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 532–555.
7. Eriksen N., Hansen E.F., Munch E.P. *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease. Admission, course and prognosis. *Ugeskr. Laeger.* 2003; 165 (37):3499–3502.
8. Connors A.F., Dawson N.V., Thomas C. *et al.* Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 959–967.
9. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. *et al.* Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–840.
10. Qaseem A., Snow V., Shekelle P. *et al.* Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 633–638.
11. Mahler D., Donohue J., Barbee R. *et al.* Efficacy of Salmeterol Xinafoate in the Treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957–965.
12. Dahl R., Greefhorst L., Nowak D. *et al.* Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 778.
13. Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M.A. *et al.* Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1256–1276.
14. Alsaedi A., Sin D.D., McAlister F.A. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am. J. Med.* 2002; 113 (1): 59–65.
15. Sin D.D., Tu J.V. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 580–584.
16. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. *et al.* Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking: European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
17. Vestbo J., Sorensen T., Lange P. *et al.* Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–1823.
18. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. *et al.* Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the discus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1084–1091.
19. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
20. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. *et al.*, for the TRISTAN study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
21. Szafarski W., Cukier A., Ramirez A. *et al.* Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
22. Hanania N.A., Darken P., Horstman D. *et al.* The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834–843.
23. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B. *et al.* Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1245–1257.
24. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. *et al.* Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1084–1091.
25. Gartlehner G., Hansen R.A., Carson S.S. *et al.* Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with copd: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann. Fam. Med.* 2006; 4: 253–262.
26. Cazzola M., Dahl R. Therapy with long-acting  $\beta$ -agonists and 2 inhaled combination corticosteroids in stable COPD. *Chest* 2004; 126: 220–237.
27. Dal Negro R.W., Pomari C., Tognella S. *et al.* Salmeterol & fluticasone 50 g/250 g bid in combination provides a better long-term control than salmeterol 50 g bid alone and placebo in COPD patients already treated with theophylline. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16: 241–246.
28. Kardos P., Wencker M., Glaab T. *et al.* Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 144–149.
29. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. *et al.* Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545–555.
30. Calverley P., Anderson J., Bartolome C. *et al.* Salmeterol and Fluticasone Propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
31. Wedzicha J.A., Calverley P.M.A., Seemungal T.A. *et al.* The prevention of COPD exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 19–26.
32. Calverley P.M.A., Olsson H. Budesonide / formoterol in a single inhaler sustains improvements in lung function over 12 months compared with monocomponents and placebo in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: A319.
33. Jones P.W., Stahl E. Budesonide/formoterol in a single inhaler improves health status in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: A320.
34. Calverley P.M.A., Peterson S. Combining budesonide/formoterol in a single inhaler reduces exacerbation frequency in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: A948.
35. Nannini L.J., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, issue 4. Art. No.: CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.
36. Jones P.W. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 880–887.
37. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.

Поступила 28.01.08  
© Цой А.Н., Лазарева Н.Б., 2008  
УДК 616.24-036.12-085.23